Aus der III. Medizinischen Klinik
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein
und dem Zentrallaboratorium
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor A. Rösler-Englhardt

Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie als Risikofaktoren kardiovasculärer Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Bodien

aus Frankfurt am Main

1976

Aus der III. Medizinischen Klinik
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. H. Hochrein
und dem Zentrallaboratorium
des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor A. Rösler-Englhardt

Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie als Risikofaktoren kardiovasculärer Erkrankungen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Bodien

aus Frankfurt am Main

Referent: Professor Dr. med. H. Hochrein

Korreferent: Professor Dr. med. H. Paeprer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26.2.76

Gewidmet meinen Eltern, die meine Arbeit unterstützten, und meiner Frau, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Inhalt

		Seite
EINLEITUNG		1
METHODIK		4
I.	Patientenkollektiv	4
II.	Diagnostische Kriterien	4
III.	Klassenauswertung	7
ERGEBNISSE		10
1.	Die Prävalenz für KHK in Relation zum Serumcholesterin- und Serumtriglyceridspiegel beim Gesamtkollektiv	10
2.	Geschlechtsunterschiede	11
3.	Einfluß des Lebensalters	11
4.	Ergebnisse für Klassen mit adjustierten Serumcholesterin- bzw. Serumtriglyceridwerten	13
5.	Einfluß des erhöhten Blutdrucks als Risikofaktor	14
DISKUSSION		15
1.	Erhöhte Serumtriglyceridwerte als Risikofaktor für KHK	15
2.	Der Einfluß des Diabetes mellitus als Risikofaktor der KHK	16
3.	Der Einfluß des Geschlechts	17
4.	Der Risikofaktor Alter in Beziehung zu Serumcholesterin- und Serumtriglyceridwerten	18
5.	Der arterielle Blutdruck als zusätzlicher Risikofaktor bei KHK	19
ZUSAMMENFASSUNG		21
ABBILDUNGEN		23
LITERATURVERZEICHNIS		36

Inhalt

EINLEITUNG

In allen Statistiken über die häufigsten Todesursachen werden die degenerativen Gefäßerkrankungen, speziell mit Beteiligung der Koronararterien, an erster Stelle genannt. Weltweit ist eine steigende Tendenz dieser Erkrankungen zu beobachten.

Für die Vereinigten Staaten hat der National Health Examination Survey von 1960-1962 (5, 65) nachgewiesen, daß bei 3,1 Mio Amerikanern zwischen 18 und 79 Jahren mit Sicherheit eine koronare Herzkrankheit (KHK) vorlag, und bei weiteren 2,4 Mio der Verdacht auf Vorliegen einer KHK bestand. Bei etwa 1,8 Mio Männern und Frauen unter 65 Jahren lag nachweislich eine KHK vor. Darüber hinaus wurde in dieser Altersklasse bei etwa 1,6 Mio eine KHK vermutet. Zusammengerechnet waren dies etwa 5 % der amerikanischen Bevölkerung.

1969 berichtet die amerikanische Atherosclerosis Study Group, daß jährlich in den Vereinigten Staaten ungefähr eine Million Menschen einen Myocardinfarkt oder einen Sekundenherztod erleiden (5).

In Westdeutschland wurden 1952 15.000 Todesfälle durch Myocardinfarkt festgestellt, im Jahre 1968 hatte sich diese Zahl verdreifacht. Bei einem Vergleich der Mortalitätsraten von 22 Ländern bezogen auf KHK für das Jahr 1964 ergab sich, daß Finnland, Schottland und USA die höchste Mortalität aufwiesen, die geringste Schweden, Frankreich und Japan, während Westdeutschland etwa in der Mitte lag (59). Eine internationale Studie in 7 Ländern ermittelte eine mittlere Mortalitätsrate durch KHK von 23 % (35, 36). Die höchste Incidenzrate zeigte Finnland, gefolgt von USA, Niederlande, Italien, die geringste Japan und Griechenland. Die WHO-Statistik gibt eine Mortalitätsrate durch KHK von 27 % an (14).

Besonders für die Vereinigten Staaten waren diese Erkenntnisse der Anlaß zu breit angelegten epidemiologischen Studien (z.B.

National Pooling Project). Durch diese wurde es möglich, verschiedene sogenannte Risikofaktoren zu ermitteln, die die Entstehung degenerativer Gefäßkrankheiten begünstigen. Zu den wichtigsten zählen: erhöhter Lipidspiegel (2, 25, 33, 40), hoher Blutdruck, Rauchgewohnheiten (60), Diabetes mellitus (6), Übergewicht, Erbanlage (4, 7, 19, 24, 60) und Ernährung (z.B. 2, 4, 7, 8, 9, 16, 22, 25, 39, 41, 48, 54, 59, 60, 61, 67). In der International Cooperative Study (33, 35, 36) wurden fast 12.000 Personen im Alter von 40 bis 59 Jahren mit dem Verfahren der Discriminanzanalyse nach gleichen Gesichtspunkten untersucht: geprüft wurden die Risikofaktoren Blutdruck, Rauchgewohnheiten, Fettleibigkeit und Hypercholesterinämie. Dabei zeigte die Hypercholesterinämie die engste Verbindung zur Erkrankungshäufigkeit an KHK in allen an der Untersuchung beteiligten Ländern. Auch andere Untersucher (10, 13, 20, 21, 26, 27, 29, 30, 44, 63) und die anderen großen epidemiologischen Untersuchungen, wie die als National Pooling Project zusammengefaßten amerikanischen Studiengruppen, sowie die Osloer (41, 43) und die Stockholmer Studie (12) kamen zu diesem Ergebnis.

Die Beziehung von Incidenz, Prävalenz und Mortalität einerseits und Serumcholesterinspiegel andererseits wurde in der Framingham Study (18, 23, 28-32) herausgestellt; die Oslo-Studie zeigte eine Korrelation zwischen Serumcholesterinspiegel und Incidenzrate. Auch die übrigen Studien ergaben bei erhöhtem Serumcholesterinspiegel eine statistisch gesicherte höhere Mortalität, Incidenz und Prävalenz (vgl. Abb.1-4).

Nach der Framingham-Studie, die sich jetzt über einen Zeitraum von insgesamt 16 Jahren erstreckt, ist das Risiko, an KHK zu erkranken, bei erhöhtem Cholesterinspiegel 2 1/2 mal so groß wie bei normalen Cholesterinwerten (29). Bei einem Cholesterinspiegel zwischen 250 und 300 mg % ist das Risiko bereits verdoppelt.

Nach ALBRINCK (1, 3) ist auch der Triglyceridspiegel von großer Bedeutung als Ursache von KHK. In der Framingham-Studie wurden

nur die triglyzeridreichen Sf 20-400-Prä-beta-Lipoproteine untersucht (29). Diese waren nur bei älteren Frauen als Risikofaktor dem Serumcholesterin überlegen. Studien von PAGE et al. (51) konnten jedoch statistisch sichern, daß auch bei Männern der Triglyzeridspiegel das Risiko für KHK ansteigen läßt. In letzter Zeit zeigten ebenfalls KLEMES und Mitarbeiter, daß der Prozentsatz an erhöhten Triglyzeridwerten bei Patienten mit koronaren und peripheren Gefäßkrankheiten deutlich höher liegt als bei Gesunden (Abb.5).

Nach SCHNEIDER et al. (58) ist in Kollektiven mit Hypercholesterinämie und Hyperglyzeridämie die Anzahl der Herzinfarkte häufiger, als wenn nur eine Lipidfraktion erhöht ist.

Insgesamt liegen zur Frage der Bedeutung eines erhöhten Triglyzeridspiegels wesentlich weniger Befunde vor als über den Cholesterinspiegel. Größere Untersuchungsreihen fehlen bisher. Daher wurde in eigenen Untersuchungen an über 500 Patienten mit gesicherter KHK und Vergleichspersonen, die stationär gründlich durchuntersucht worden waren, die Bedeutung eines erhöhten Triglyzeridspiegels nochmals eingehend geprüft.

METHODIK

I. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden die Daten von 355 stationären Patienten des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin ausgewertet. Es handelt sich um Patienten, die während eines Jahres in der 3. Medizinischen Klinik aufgenommen worden waren.

Es wurden untersucht:

a) 112 Patienten mit klinisch manifesten Koronar-Erkrankungen, die alle vor 2 bis 9 Jahren einen Infarkt durchgemacht hatten.

b) 83 Patienten mit elektrocardiographisch nachweisbarer Koronarinsuffizienz ohne Infarktereignis in der Anamnese.

c) 160 Patienten ohne nachweisbare koronare Herzkrankheiten (z.B. Suizidversuche, Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Cor pulmonale etc.).

Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit flüchtigen oder unspezifischen Störungen des Lipoidstoffwechsels, Patienten mit sekundärer Hyperlipidämie und zu kurzen Liegezeiten.

II. Diagnostische Kriterien

a) Allgemeine Untersuchung

Die Daten der allgemeinen Untersuchung wurden aus der klinischen Aufnahmeuntersuchung gewonnen, die jeweils vom Stationsarzt durchgeführt wurde. Sie umfaßte in üblicher Weise die Bestimmung von Größe und Gewicht, wiederholten unblutigen Ruhe-RR-Messungen, Erhebung der Krankheitsvorgeschichte und die körperliche Untersuchung. Bei der Erhebung der Vorgeschichte wurden folgende Punkte besonders berücksichtigt: Familiäre Belastung des Stoffwechsels, Alkoholgenuß, Zigarettenrauchen und die besondere körperliche und psychische Belastung.

Folgende Laboratoriumsuntersuchungen wurden routinemäßig bei der ersten Untersuchung durchgeführt: Blutbild, Blutsenkung, Harnstatus sowie 10 weitere klinisch-chemische Parameter. Außerdem wurde bei jedem Patienten ein oraler Glukosetolerenztest mit 50 g Glukose durchgeführt. Die Bestimmung des Cholesterins wurde im Zentrallaboratorium nach der Methode von Watson durchgeführt. Die Triglyzeride wurden enzymatisch nach Eggstein und Kreutz bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte nach wenigstens 12-stündiger Nahrungskarenz. Die für die Auswertung verwendeten Cholesterin- und Triglyzeridwerte wurden etwa zwei Wochen nach der stationären Aufnahme gewonnen. In dieser Zeit wurde eine isokolorische Standardkost verabreicht.

b) Spezielle Untersuchungen

Von jedem Patienten wurde bei der Erstuntersuchung ein EKG abgeleitet, EKG-Kontrollen erfolgten in Abständen von 3 - 7 Tagen, bei akuten Herzinfarkten bzw. bei Infarktverdacht anfangs 2-stündlich, später täglich.

Bei allen Patienten wurde ein Belastungs-EKG durchgeführt, mit Ausnahme von Patienten mit einem akuten Myocardinfarkt, manifester Herzinsuffizienz, manifester Koronarinsuffizienz oder Undurchführbarkeit aus Gründen des Bewegungsapparates. Die Belastung erfolgte maximal 3 Minuten pro Belastungsstufe mit dem Fahrradergometer bei stufenweiser Belastungssteigerung bis zur Sicherung koronarer Repolarisationsstörungen oder deren Ausschluß bei einer Herzfrequenz von 150 pro Minute.

c) Klassifizierung

Die Klassifizierung erfolgte auf Grund folgender Erhebungen:

1. Anamnestische Angaben bei der Erstuntersuchung. Diese wurden durch Einholung von früheren Untersuchungsbefunden etc. ergänzt.

2. Auswertung aller während des stationären Aufenthaltes durchgeführten EKG-Untersuchungen mit und ohne Belastung.

Die diagnostische Einstellung der Patienten erfolgte mit einigen Modifikationen in Anlehnung an ein internationales Standardsystem (Minnesotacode).

Tabelle I:

7-Länderstudie (35,36)	Eigene Auswertung
1. klinisch und im EKG gesicherter Infarkt	1. klinisch und im EKG gesicherter Infarkt
2. möglicher Infarkt (klinisch und anamnestisch gesichert)	2. klinisch und anamnestisch gesicherter Infarkt klinisch und im Belastungs-EKG gesicherte Koronarinsuffizienz
3. klinisch und im EKG gesicherte Koronarinsuffizienz	3. ohne Herzbeschwerden und durch Belastungs-EKG nicht zu sichernde Herzbeschwerden
4. mögliche Koronarinsuffizienz	

EKG-Auswertung:

Für die Diagnose eines Herzinfarktes waren folgende im Verlauf typisch sich bildende Kriterien entscheidend:

als direkte Infarktzeichen wurden gewertet:

das in den entsprechenden Ableitungen festgestellte Q, der R-Verlust, die ST-Hebung und spätere T-Negativität (terminal oder spitzgleichschenkelig)

als indirekte Infarktzeichen wurden gewertet:

spiegelbildlich in den gegenüberliegenden Ableitungen: Überhöhungen der R-Zacken, ST-Streckensenkungen und T-Überhöhungen.

Die folgenden Kriterien wurden zur Diagnose Koronarinsuffizienz herangezogen:

isoelektrische oder abwärts gerichtete ST-Senkung (mehr als 0,5 mV) mit T-Abflachung oder präterminal negatives T und negatives U, in linksventrikulären Ableitungen besonders in V 5-6 und in Ableitung I, II, aVL bei Linkstyp, in II, III, aVF bei Rechts- oder Steiltyp.

III. Klassenauswertung

Die Incidenz koronarer Herzkrankheiten wurde zu 4 Risikofaktoren in Beziehung gesetzt: Hochdruck, erhöhte Serumcholesterin- und erhöhte Serumtriglyzeridwerte sowie Diabetes mellitus.

Die Bedeutung des Triglyzeridspiegels als primärer Risikofaktor sollte dabei geprüft werden. Zur Untersuchung der Relation der Prävalenz koronarer Herzkrankheiten zu den verschiedenen Risikofaktoren wurden verschiedene Klassen gebildet.

1. Cholesterinklassen

unter	200 mg %
	200 - 249 mg %
	250 - 300 mg %
über	300 mg %

2. Triglyzeridklassen

unter	150 mg %
	150 - 300 mg %
über	300 mg %

3. Cholesterin- bzw. triglyzeridadjustierte Klassen

Da bei der Mehrzahl der Patienten sowohl Cholesterin als auch Triglyzeride erhöht sind, kann mit der einfachen Klassenbildung die Bedeutung der beiden Faktoren nicht sicher getrennt werden. Die Klassen wurden daher für Cholesterin bzw. Triglyzeride adjustiert, das heißt, es wurden Cholesterinklassen bei Triglyzeridwerten unter 200 mg % gebildet, ebenso Triglyzeridklassen bei Serumcholesterin unter 250 mg %.

4. Altersadjustierte Klassen

In einer weiteren Auswertung wurden sowohl für Cholesterin als auch für Triglyzeride altersadjustierte Klassen gebildet. Um noch genügend große Klassen zu erhalten, wurden zunächst nur

zwei Gruppen gebildet, mit Patienten unter und über 60 Jahren. In einer weiteren Auswertung wurden 3 Altersgruppen gebildet:

unter 50 Jahren
50 - 60 Jahre
über 60 Jahre.

Für diese Auswertung wurden folgende Triglyzeridklassen und Cholesterinklassen gebildet:

Triglyzeride unter und über 200 mg %
Cholesterin unter und über 250 mg %.

5. Diabetiker und Stoffwechselgesunde

Um den Einfluß des Diabetes als eines weiteren Risikos auszuschalten, wurden dieselben adjustierten und nichtadjustierten Klassen auch bei Diabetikern ohne manifesten Diabetes mellitus gebildet und ausgewertet.

6. RR-adjustierte Klassen

Um einen gleichzeitig bestehenden Hochdruck auszuschalten, wurden RR-adjustierte Cholesterin- und Triglyzeridklassen gebildet. Die Gruppen wurden hierzu in Patienten mit systolischen RR-Werten unter und über 150 mm Hg eingeteilt. Für diese Auswertung wurden dieselben Triglyzerid- und Cholesterinklassen gebildet wie oben beschrieben.

In einer weiteren Auswertung wurden, um den Einfluß der Blutfettwerte völlig auszuschalten, bei Kollektiven mit normalen Cholesterin- und Triglyzeridwerten RR-Klassen gebildet.

RR bis 149 mm Hg
150 - 179 mm Hg
180 - 209 mm Hg
über 210 mm Hg.

7. Geschlechtsabhängigkeit

Um die Geschlechtsabhängigkeit zu prüfen, wurden Cholesterin-

und Triglyzeridklassen für Männer und Frauen getrennt gebildet und nach dem üblichen Schema ausgewertet.

8. Statistik

Um eine Beziehung zwischen Risikofaktoren und koronarer Herzkrankheit herzustellen, wurde bei der Auswertung zunächst die Zahl der nach statistischen Gesetzen zu erwartenden koronaren Herzkrankheiten in den einzelnen Klassen berechnet (e - expected). Diese wurden mit der in den einzelnen Klassen beobachteten Zahl verglichen (o - observed). Diese Methode wurde durchgeführt in Anlehnung an die Framingham-Studie (vgl. Abb.4) und an die 7-Länder-Studie. In diesen Studien werden diese Gruppen mit e - expected (erwartet) und o - observed (beobachtet) bezeichnet. Die Bezeichnungen "o" und "e" sowie die Bildung des Quotienten o/e wurden aus diesen Studien übernommen. Bei der graphischen Darstellung wird dieser Quotient o/e x 100 als Säule aufgetragen. Ein Quotient von 100 bedeutet, daß die Zahl der erwarteten und beobachteten Fälle gleich ist und damit der Erwartung entspricht. Dieser Quotient wird als horizontale Linie graphisch aufgetragen und dient als einfaches Maß für die grobe Beurteilung des Ergebnisses.
Übersteigt die Höhe der Säule diese Linie, so bedeutet dies, daß in der betreffenden Klasse mehr Erkrankungen als erwartet gefunden wurden, d.h., daß in dieser Klasse das Risiko erhöht ist. Mit dem Vier-Feldertest wurde dann für jede Säule die Signifikanz berechnet.

ERGEBNISSE

1. Die Prävalenz für KHK in Relation zum Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridspiegel beim Gesamtkollektiv

1 a) Ergebnisse im Gesamtkollektiv (Abb.5)

Das Gesamtkollektiv umfaßt ein heterogenes Patientengut einer internen Klinik. In der Auswertung wurde es aufgeschlüsselt in Patienten mit und ohne KHK. In der ersten Auswertung sind Patienten mit einer weiteren Risikoerkrankung auf beide Kollektive verteilt. In beiden Kollektiven wurde lediglich der Faktor Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie durch Einteilung in entsprechende Klassen berücksichtigt. Auch Herzkrankheiten anderer Ätiologie finden sich in beiden Kollektiven mit und ohne KHK.

Die Anzahl der Patienten mit KHK wurde zum Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridspiegel durch Klassenbildung in Relation gesetzt. Die Auswertung zeigt, daß in der Cholesterinklasse unter 200 mg % die Prävalenz für KHK statistisch signifikant niedriger liegt als im Gesamtkollektiv, dagegen signifikant höher in den Klassen mit einem Serumcholesterinspiegel von mehr als 250 mg %. Bei Einteilung in Klassen unter Berücksichtigung des Triglyzeridspiegels konnte ein signifikanter Einfluß der Serumtriglyzeride auf die Prävalenz für KHK nur bei Werten über 300 mg % nachgewiesen werden.

1 b) Ergebnisse bei Stoffwechselgesunden (Abb.6)

Bei Stoffwechselgesunden ist die Morbidität der KHK nur in den Klassen mit einem Serumcholesterinspiegel über 250 mg % signifikant erhöht.

Auch in diesem Kollektiv ist ein statistisch signifikanter Einfluß des Triglyzeridspiegels auf die Morbidität der KHK nachweisbae, ebenfalls nur bei Werten über 300 mg %.

1 c) Ergebnisse bei Patienten mit und ohne latenten Diabetes mellitus (Abb.7)

In einer weiteren Auswertung wurden Soffwechselgesunde und Patienten mit latentem Diabetes mellitus in einem Kollektiv zusammengefaßt. In diesem Kollektiv ist die Morbidität bei Serumcholesterinspiegeln über 250 mg % signifikant erhöht. Der Triglyzeridspiegel ist auch hier nur in den Klassen über 300 mg % von signifikantem Einfluß.

2. Geschlechtsunterschiede (Abb.8 und 9)

Um Geschlechtsunterschiede zu erfassen, wurde das Gesamtkollektiv in 2 Kollektive aufgeteilt, in denen die männlichen und weiblichen Patienten getrennt voneinander untersucht werden konnten. Nach Auswertung war sowohl bei Männern wie bei Frauen in der Klasse mit Serumcholesterinwerten unter 200 mg % die Prävalenz für KHK signifikant herabgesetzt, signifikant erhöht war bei Männern und Frauen die Morbiditätsrate für KHK bei Serumcholesterinspiegeln über 250 mg %.

3. Einfluß des Lebensalters

3 a) Gesamtkollektiv (Abb.10-11)

Um auszuschließen, daß unspezifische Altersabhängigkeiten das Ergebnis beeinflussen, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Altersgruppen von 16 - 59 Jahren einerseits und 60 - 88 Jahren andererseits aufgeteilt. In diesen Kollektiven wurden lediglich 2 Klassen mit Serum-cholesterinwerten unter und über 250 mg % sowie Serumtriglyzeridwerten unter und über 150 mg % gebildet. Bei den Patienten unter und über 60 Jahre ist ebenfalls, wie im Gesamtkollektiv, der Cholesterinspiegel von deutlichem Einfluß für die Morbidität an KHK. Unterschiedliche Ergebnisse gegenüber dem Gesamtkollektiv ergeben sich bei Patien-

ten über 60 Jahre hinsichtlich des Triglyzeridspiegels. In dieser Altersgruppe wird die Morbidität an KHK auch durch den Serumtriglyzeridspiegel signifikant beeinflußt.

3 b) Ergebnisse bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus (Abb.12-13)

Bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurden wiederum 2 Kollektive gebildet, die aus den Altersgruppen 16 - 59 Jahre und 60 - 88 Jahre bestehen. Es ergibt sich, daß sowohl für die Altersgruppe der unter als auch der über 60-jährigen bei Cholesterinwerten über 250 mg % eine signifikante Erhöhung der Morbidität durch KHK deutlich wird. Für beide Kollektive zeigt die graphische Darstellung einen ähnlichen Anstieg des Quotienten o/e. Für die Serumtriglyzeride ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

3 c) Ergebnisse in Abhängigkeit vom Lipidstatus (Abb.14-15)

In einer weiteren Auswertung haben wir bei Serumcholesterinwerten unter und über 250 mg % und Serumtriglyzeridwerten unter und über 200 mg % im Gesamtkollektiv je 3 Altersklassen gebildet: unter 50 Jahre, 51 - 60 Jahre und über 60 Jahre. Es ergibt sich, daß für Serumcholesterinwerte unter und über 250 mg % ebenso bei Serumtriglyzeridwerten unter und über 200 mg % mit steigendem Lebensalter die Morbiditätsrate steigt. Damit ergibt sich, daß zusätzliche unbekannte Faktoren, die im Verlauf des Alterungsprozesses auftreten, als Risikofaktoren für KHK eine Rolle spielen.

3 d) Ergebnisse im Kollektiv ohne manifesten Diabetes mellitus (Abb.16-17)

Um den Einfluß des manifesten Diabetes als eines zusätzlichen Risikofaktors in den drei Altersklassen unter 50 Jahre, 50 bis 60 Jahre und über 60 Jahre beurteilen zu können, sind die Patienten mit manifestem Diabetes mellitus in dieser Auswertung

nicht berücksichtigt worden. Es zeigt sich, daß auch ohne die manifesten Diabetiker bei Serumcholesterinspiegeln unter und über 250 mg % sowie bei Serumtriglyzeridspiegeln über 200 mg % - ebenso wie im Gesamtkollektiv - mit steigendem Lebensalter die Morbidität an KHK ansteigt.

4. Ergebnisse für Klassen mit adjustierten Serumcholesterin- bzw. Triglyzeridwerten (Abb. 18-19)

Da Patienten mit hohem Cholesterinspiegel häufig auch erhöhte Triglyzeridwerte zeigen, muß angenommen werden, daß die in den Cholesterinklassen vorhandenen Triglyzeridämien das Ergebnis beeinflussen und umgekehrt.

Daher wurden in dieser Auswertung Patienten mit erhöhten Serumcholesterinspiegeln über 250 mg % bzw. Serumtriglyzeridspiegeln über 200 mg % eliminiert und aus den verbleibenden Kollektiven Klassen mit steigendem Serumcholesterin- bzw. Triglyzeridwerten gebildet. Hier fand sich bei graphischer Darstellung ebenfalls ein steigender Quotient o/e mit steigenden Cholesterin- bzw. Triglyzeridwerten. Ein signifikanter Anstieg des Quotienten ließ sich allerdings nur bei Cholesterinwerten 250 - 299 mg % sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Kollektiv ohne manifeste Diabetiker nachweisen. Die fehlende Signifikanz der übrigen Klassen dürfte einerseits beeinflußt sein durch die kleineren Zahlen der Quotienten der Klassen, andererseits ist es aber auch denkbar, daß nur eine Erhöhung beider Faktoren - Serumtriglyzerid- und Serumcholesterinspiegel - ein Risiko darstellt, wobei der erhöhte Serumtriglyzeridspiegel das durch den Serumcholesterinanstieg bedingte Risiko verstärkt und nur in Verbindung mit erhöhten Serumcholesterinwerten ein Risiko darstellt.

5. Einfluß des erhöhten Blutdrucks als Risikofaktor (Abb. 20-21)

Um den Einfluß des systolischen Blutdrucks als Risikofaktor der KHK zu prüfen, haben wir drei Blutdruckklassen gebildet mit systolischen Mittelwerten unter 150 mm Hg, 150 - 180 mm Hg und über 180 mm Hg. Die Auswertung wurde für Serumcholesterinwerte unter und über 250 mg % sowie für Triglyzeridwerte unter und über 200 mg % getrennt durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß ein signifikanter Einfluß des arteriellen Blutdrucks auf die Morbidität für KHK in den Klassen mit RR-Werten von 150 - 180 mm Hg sowohl für Cholesterin unter als auch über 250 mg % besteht. Bei höheren RR-Werten und in den Triglyzeridklassen über 200 mg % war diese Wirkung nicht nachweisbar. Es ist aber möglich, daß diese Kollektive für einen Vergleich nicht groß genug waren.

DISKUSSION

1. Erhöhte Serumtriglyzeridwerte als Risikofaktor für KHK

Die Problematik, ob erhöhte Serumtriglyzeridwerte einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung der KHK haben, wurde in zahlreichen Arbeiten behandelt (u.a. 1, 3, 13, 15, 11, 38, 45). Die gewonnenen Ergebnisse sind widersprüchlich. Während der Einfluß des erhöhten Cholesterinspiegels auf die Entstehung der KHK durch große epidemiologische Untersuchungen gesichert werden konnte, liegen für die Bedeutung des Triglyzeridspiegels nur Ergebnisse an kleineren Kollektiven vor (1-3, 17, 25, 57, 66). ALBRINCK et al. (1) fanden in einer retrospektiven Untersuchung an 115 Patienten mit KHK, daß die Serumtriglyzeridkonzentrationen einen wesentlicheren Einfluß auf die Entstehung ischämischer Herzkrankheiten haben als die Serumcholesterinkonzentrationen. CARLSON (13) hat bei 49 Infarktpatienten festgestellt, daß die Serumtriglyzeridkonzentration enger mit der Incidenz der Myocardinfarkte korreliert als das Serumcholesterin. Er macht aber dabei die Einschränkung, daß dies nur für die Gruppe der unter 50-jährigen seines Patientenkollektivs gilt. Dieses Ergebnis wurde bestätigt von den Autoren HAYES und NEILL (26), welche fanden, daß die ermittelten Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridkonzentrationen vor allem bei jüngeren Menschen mit Myocardinfarkt signifikant erhöht sind. In der Framingham-Studie (18, 23, 28-32) wurde in der letzten Auswertung (28) die Messung der Sf 20-400 präbeta-Lipoproteidwerte berücksichtigt. Danach stellen erhöhte Werte nur für ältere Frauen ein wesentliches Risiko für KHK dar. Ähnliche Ergebnisse lassen sich aus den Studien von KLEMENS und Mitarbeitern (38) ableiten, die bei Patienten mit KHK ebenfalls eine signifikante Zunahme der präbeta-Lipoproteine (Typ IV) (vgl. 46) fanden, vorwiegend in der Gruppe der über 60-jährigen. Statistisch gesicherte Ergebnisse über die Höhe des Risikos für KHK durch Anstieg des Triglyzeridspiegels liegen bisher aus der Studie

von PAGE et al. (51) vor. Diese Untersuchung wurde an 450 Patienten mit durch Koronararteriographie gesicherter KHK durchgeführt. Die Autoren fanden einen nachweisbaren Zusammenhang zwischen Triglyzeridspiegel und KHK nur bei Triglyzeridkonzentrationen über 220 mg %; die Zunahme der Morbidität war aber am höchsten bei erhöhten Spiegeln beider Lipidfraktionen. Die Autoren kommen daher zu der Schlußfolgerung, daß nur ein kombinierter Anstieg des Cholesterin- und Triglyzeridspiegels ein erhöhtes Risiko für die Morbidität an KHK bedeutet. Ähnliche Schlußfolgerungen ergaben sich auch aus der Framingham-Studie (28, 32).

Eigene Ergebnisse zeigen übereinstimmend mit zahlreichen anderen Autoren für das Gesamtkollektiv der Patienten, daß das Risiko für KHK mit steigendem Cholesterinspiegel signifikant ansteigt. Die Frage, ob ein Anstieg der Triglyzeride ohne gleichzeitigen Anstieg des Cholesterins bereits die Morbidität für KHK beeinflußt, kann eigentlich nur durch Adjustierung der Kollektive beantwortet werden, d.h., indem aus den Kollektiven die Patienten mit erhöhtem Cholesterin- bzw. Triglyzeridspiegel eliminiert werden. Nach Adjustierung des Serumcholesterinspiegels bei Serumtriglyzeridwerten unter 200 mg % bleibt der Einfluß des Serumcholesterins auf die Morbidität der KHK bestehen.

Dagegen läßt sich die Bedeutung eines isoliert erhöhten Triglyzeridspiegels nicht sichern, da in unserem Kollektiv dieses nur in wenigen Fällen zu finden war ohne gleichzeitigen Anstieg des Serumcholesterins. Daher war eine statistische Auswertung nicht möglich.

Die Ergebnisse am Gesamtkollektiv lassen aber den Schluß zu, daß ein erhöhter Triglyzeridspiegel das Risiko des erhöhten Cholesterinspiegels verstärkt. Damit werden mit der Framingham-Studie übereinstimmende Ergebnisse erzielt.

2. Der Einfluß des Diabetes mellitus als Risikofaktor für KHK

Von verschiedenen Autoren ist nachgewiesen worden, daß der ma-

nifeste Diabetes von erheblichem Einfluß auf die Entstehung von KHK ist (50, 53, 62, 63). Da Diabetes mellitus und Hyperlipidämie häufig gekoppelt auftreten, entsteht für die Betroffenen ein zusätzliches Risiko. Die Korrelation zwischen Diabetes und Hypertriglyzeridämie ist allgemein bekannt. Sie wurde durch Untersuchungen verschiedener Autoren gesichert (49). LEVI und GLÜCK (45) stellten fest, daß KHK, Diabetes mellitus und Hypertriglyzeridämie häufig gemeinsam auftreten. FARQUAR et al. (22) berichten, daß häufig der Grad der Triglyzeriderhöhung vom Schweregrad des Diabetes abhängt. REAVEN (53) allerdings fand keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad des Diabetes und der Triglyzeriderhöhung. KUO und BASSET (25) kamen zu ähnlichen Resultate. Die Hypertriglyzeridämie, die nach OSTRANDER et al. (50) häufig zusätzlich bei der Kombination von Hyperglykämie und KHK auftritt, ist möglicherweise ein zusätzlicher Risikofaktor für Atherosklerose bei Diabetes. Die Autoren konnten nachweisen, daß hohe Serumtriglyzeridwerte und verminderte Glukosetoleranz bei Patienten mit KHK häufiger auftreten als bei Kontrollgruppen. Aus diesem Grunde wurde in eigenen Untersuchungen der latente und der manifeste Diabetes als Risikofaktor eliminiert. Es wurde ein Kollektiv aus Stoffwechselgesunden gebildet. Auch in diesem Kollektiv ließ sich das durch steigende Serumcholesterinwerte und durch Triglyzeridwerte über 300 mg % bedingte Risiko nachweisen.

3. Der Einfluß des Geschlechts

Untersuchungen von KLEMENS et al. (38) ergaben, daß bei einer Manifestation der KHK in jüngerem Alter die Männer überwogen, während erst bei 70-jährigen beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren. Die Erklärung dafür sahen KLEMENS et al. darin, daß bei jüngeren Männern der Risikofaktor Hyperlipidämie häufiger als bei Frauen vorkommt.
In eigenen Untersuchungen wurde geprüft, ob zusätzliche geschlechtsspezifische Faktoren als Risiko für die KHK in Frage

kommen. Die Auswertung ergab, daß eine Zunahme des Quotienten o/e mit steigenden Cholesterinspiegeln bei beiden Geschlechtern zu verzeichnen war. Dies weist darauf hin, daß entsprechend der Annahme von KLEMENS et al. bei beiden Geschlechtern die Hyperlipidämie ein Risikofaktor für KHK ist und sonstige geschlechtsspezifische Unterschiede nicht vorliegen.

4. Der Risikofaktor Alter in Beziehung zu Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridwerten

Bei allen Studien, die den Cholesterin- und Triglyzeridspiegel betreffen, muß der Einfluß des Lebensalters berücksichtigt werden. Der Serumcholesterinspiegel zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit, deren Bedeutung umstritten ist. Es kann sich um eine physiologische Altersabhängigkeit oder um ein im höheren Lebensalter vermehrtes Auftreten von Hyperlipidämien Typ IV handeln. In vielen epidemiologischen Studien werden daher altersadjustierte Kollektive gebildet.
Schon CARLSON (13) wies auf altersbedingte Unterschiede hin. In einem von ihm untersuchten Kollektiv von 49 Infarktpatienten lag bei den jüngeren die mittlere Triglyzeridkonzentration deutlich höher als bei den älteren. In den Altersgruppen unter 50 Jahren mit Myocardinfarkt traten also häufiger erhöhte Serumtriglyzeridwerte auf, in denen mit höherem Lebensalter waren dagegen hauptsächlich erhöhte Serumcholesterinwerte zu beobachten.
KLEMENS et al. (68) gelangten dagegen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß gerade bei älteren Männern erhöhte Triglyzeride eine große Rolle für die Morbidität an KHK spielen. In eigenen Untersuchungen wurden zur Prüfung von Altersabhängigkeiten 2 Kollektive gebildet: Patienten unter 60 Jahre und Patienten über 60 Jahre. Bei den jüngeren Patienten war ein gesichertes Risiko durch erhöhte Cholesterinwerte über 250 mg %, nicht aber durch erhöhte Triglyzeridwerte über 150 mg % nach-

weisbar. Bei älteren Patienten über 60 Jahre stellte auch ein erhöhter Triglyzeridspiegel ein erhöhtes Risiko dar. Darüberhinaus konnte nachgewiesen werden, daß offensichtlich in der Gruppe der älteren Patienten weitere altersabhängige Faktoren die Erkrankungshäufigkeit beeinflussen. Bei Einteilung in altersspezifische Klassen läßt sich nämlich ein mit zunehmendem Lebensalter ansteigendes Risiko sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Serumlipidwerten nachweisen. Eine Häufung von Diabetikern unter den Patienten spielt dabei keine Rolle, denn dieser Effekt läßt sich auch in dem Kollektiv ohne Diabetiker nachweisen. Damit bestätigen die Ergebnisse die Vermutung KANNELS (28), daß vom Lipidspiegel unabhängige, altersabhängige Faktoren die Entstehung von KHK begünstigen (vgl. dazu auch 33).

5. Der arterielle Blutdruck als zusätzlicher Risikofaktor bei KHK

PAUL (52) berichtet über Ergebnisse der im National Pooling Project zusammengeschlossenen epidemiologischen Studiengruppen. Er stellt fest, daß schon eine geringe Erhöhung des diastolischen Blutdrucks das Risiko der KHK ansteigen läßt. Besonders für die jüngeren Jahrgänge gilt, daß ein gleichzeitig erhöhter Cholesterinspiegel dieses Risiko noch weiter verstärkt. COTTON et al. (15) wiesen in einer Studie, in der 91 männliche Patienten unter 65 Jahre mit KHK mit 89 gesunden Kontrollpersonen verglichen wurden, nach, daß die Hauptunterscheidungsmerkmale der beiden Gruppen der diastolische Blutdruck, der arcus senilis, Kahlköpfigkeit, Xanthelasmen, Hochdruck in der Familie, Rauchgewohnheiten und Hyperlipidämie darstellten. Von allen diesen Faktoren zeigte sich auch in dieser Studie der diastolische Blutdruck als wichtigster Risikofaktor.

Andere Autoren, wie z.B. KEYS et al. (33), sehen den systolischen Blutdruck in Verbindung mit erhöhten Cholesterinwerten

als Ursache der Erhöhung der Morbiditätsrate an KHK an. Nach KANNEL (30) können selbst unbedeutende Blutdruck- und Serumlipidanomalien, besonders dann, wenn sie mit anderen Risikofaktoren einhergehen, in hohem Maße zur Koronarmortalität beitragen.
In unserer Untersuchung ließ sich eine Risikosteigerung durch den systolischen Hochdruck sowohl bei erhöhten als auch bei nicht erhöhten Serumcholesterinwerten nur bei den mäßig erhöhten Blutdruckwerten zwischen 150 und 180 mm Hg nachweisen. Eine Erklärung dafür dürfte in der Tatsache zu suchen sein, daß von unseren KHK-Patienten etwa die Hälfte einen frischen Infarkt durchgemacht hatte, in dessen Folge früher eventuell erhöhte RR-Werte nicht mehr aufgebracht wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden viele Ergebnisse großer epidemiologischer Studien bestätigt. Es zeigt sich also, daß die klinische Studie an dem begrenzten Material eines Krankenhauses zu ähnlichen Schlußfolgerungen führen kann wie epidemiologische Großstudien. Die Ergebnisse konnten trotz der viel kleineren Kollektive durch Signifikanzberechnungen gesichert werden. Die Frage nach der Bedeutung einer isolierten Triglyzeridämie als Risikofaktor für KHK konnte ebenso wie in großen Bevölkerungsstudien nicht befriedigend geklärt werden.
Wegen der Seltenheit einer isolierten Hypertriglyzeridämie ohne Cholesterinerhöhung dürfte diese Frage keine wesentliche praktische Bedeutung besitzen. Es hat sich aber gezeigt, daß die Triglyzeridämie im Rahmen einer Hyperlipidämie sowohl diagnostische als auch therapeutische Bedeutung besitzt.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Frage der Bedeutung des Risikos durch erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte an einem Herzkranzgefäßleiden (KHK) zu erkranken, geprüft. Zur Untersuchung wurde ein Kollektiv von Patienten mit gesichertem Myocardinfarkt oder mit gesichertem Herzkranzgefäßleiden herangezogen. Der Einfluß zusätzlicher Risikofaktoren wie Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Geschlecht wurde geprüft. Die Studie wurde nach dem Muster epidemiologischer Untersuchungen durchgeführt. Der Quotient der statistisch erwarteten zu beobachteten Koronargefäßkrankheiten gilt als Maß des Risikos.

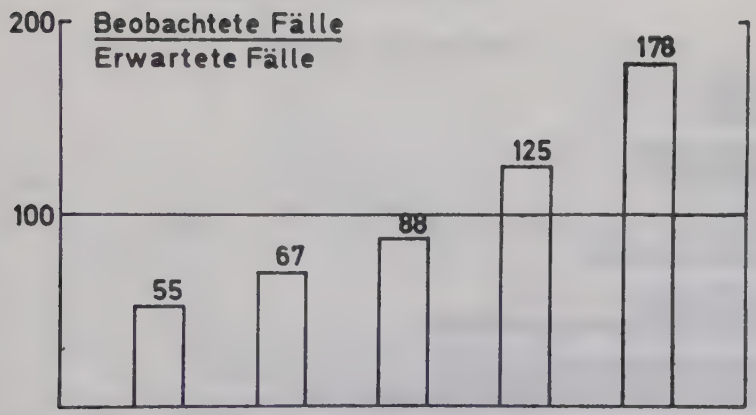
Die Auswertung zeigt, daß zwischen Serumcholesterinspiegel und KHK ein statistisch zu sichernder Zusammenhang besteht. Bei Serumcholesterinwerten unter 200 mg % sind KHK signifikant seltener, bei Serumcholesterinwerten über 250 mg % signifikant häufiger als im Gesamtkollektiv. Dagegen beeinflußt der erhöhte Triglyzeridspiegel die Morbidität an KHK nur bei Werten über 300 mg %.

In Kollektiven, in denen Patienten mit manifestem oder latentem Diabetes ausgeschlossen wurden, konnten ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtkollektiv erzielt werden.
Der Einfluß des Serumcholesterins war bei beiden Geschlechtern nachweisbar. Dagegen hatten erhöhte Triglyzeridwerte über 300 mg % nur bei Männern einen signifikanten Einfluß auf die Morbidität an KHK.
Ein Vergleich von Kollektiven über und unter 60 Jahre zeigte, daß ein erhöhter Cholesterinspiegel in beiden Kollektiven als Risikofaktor anzusehen ist, dagegen war der Einfluß eines erhöhten Triglyzeridwertes über 300 mg % nur bei Patienten über 60 Jahre nachweisbar. Bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus war der erhöhte Triglyzeridspiegel auch bei alten Patienten ohne Einfluß. Daraus läßt sich schließen, daß Serum-

triglyzeride nur in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Cholesterinerhöhung die Erkrankungshäufigkeit beeinflussen können.
Die isolierte Bedeutung eines erhöhten Triglyzeridspiegels als Risikofaktor konnte in der direkten Auswertung nicht geprüft werden, da Hypertriglyzeridämien ohne gleichzeitige Hypercholesterinämien nur bei einem ganz geringen Teil der Patienten nachweisbar waren.

Abbildung 1: Beispiel einer Studie mit Berechnung der Prävalenz für KHK: die Höhe der Säule und die Zahlen auf der Säule stellen den Quotienten beobachtete : erwartete Fälle mit KHK dar.
(Einzelheiten siehe Abschnitt Methodik)

(aus 31)



Cholesterin	‹ 200	200-219	220-239	240-259	›260 mg%
KHK beobachtet	27	24	36	35	73
KHK erwartet	49	36	41	28	41
untersucht	591	389	432	297	414

Abbildung 2: Prozentsatz der Probanden mit Serumcholesterinwerten über 250 mg % und der Incidenzrate für KHK.

Schraffierte Säulen = % erhöhte Cholesterinwerte
Schwarze Säulen = Incidenzrate für KHK

(aus 34)

Percentage of men with serum cholesterol values over 250 mg per deciliter.

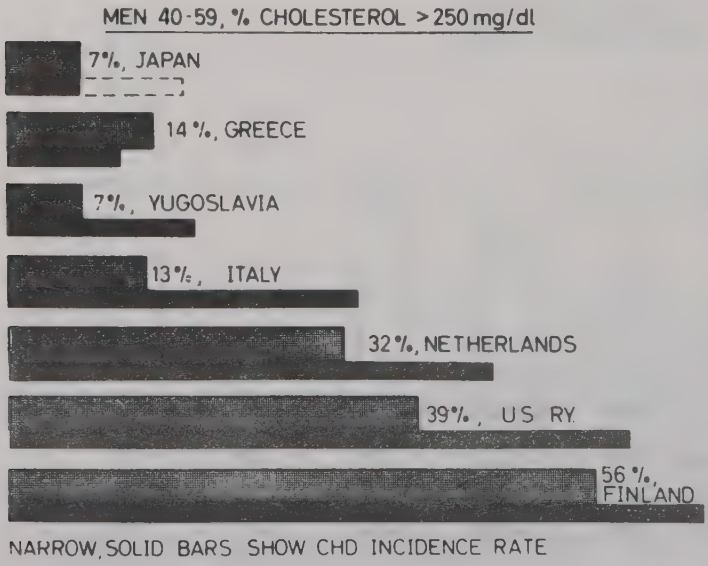


Abbildung 3: Prävalenz für KHK bei Eisenbahnangestellten in USA: In den Säulen ist die Zahl der gesamten Untersuchten und derer mit KHK, aufgeteilt in Klassen mit unterschiedlichen Cholesterinkonzentrationen.
Die Höhe der Säule und die Zahlen auf der Spitze der Säule sind die Quotienten aus beobachteten und erwarteten Fällen (o/e).

(aus 34)

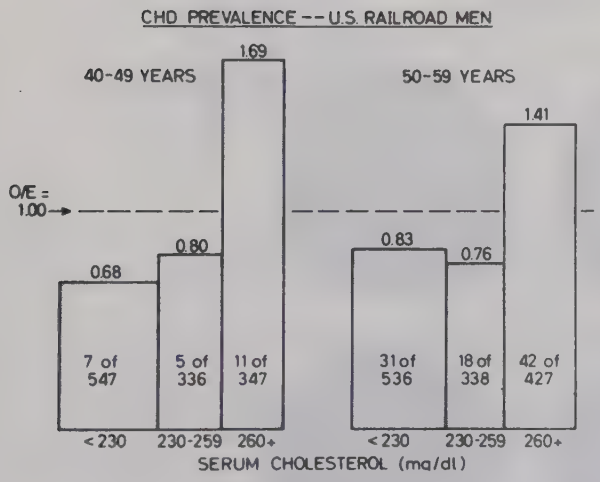


Figure IV.7

U.S. Railroad. Number of men and prevalence cases of CHD at entry distributed by class of serum cholesterol concentration. Cases and total men are shown within columns. Figures at tops of columns are ratios of observed to expected cases. O/E.

Abbildung 4: Serumcholesterin und Serumtriglyceride bei koronaren und peripheren Gefäßkrankheiten.
Prozent erhöhter Werte in den einzelnen Kollektiven (nach KLEMENS, unveröffentlicht).

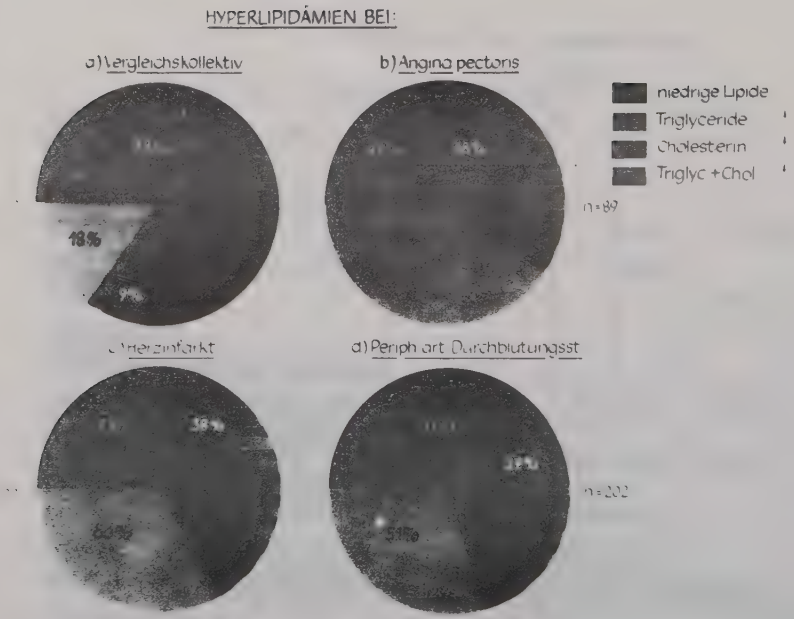


Abbildung 5: Gesamtkollektiv: Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln.

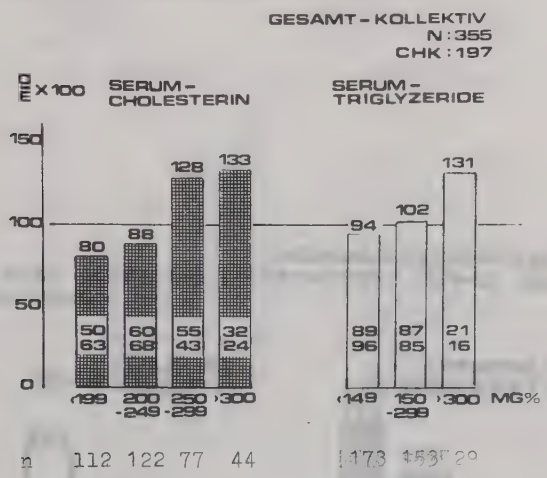


Abbildung 6: Stoffwechselgesunde: Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln.

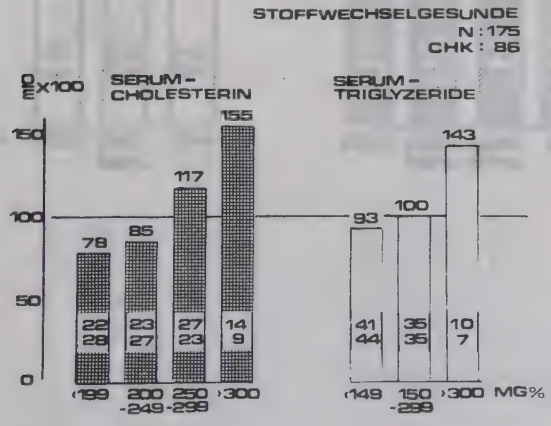


Abbildung 7: Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus: Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln.

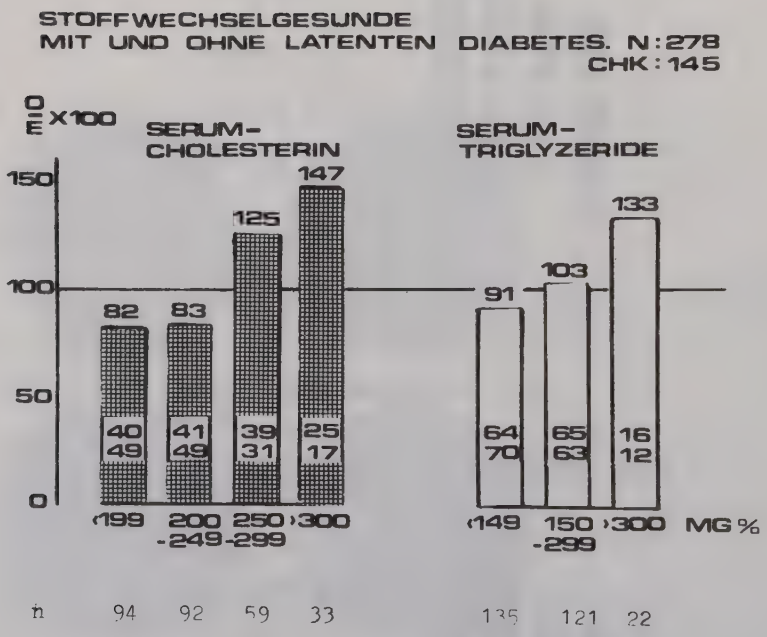


Abbildung 8: Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln bei Frauen.

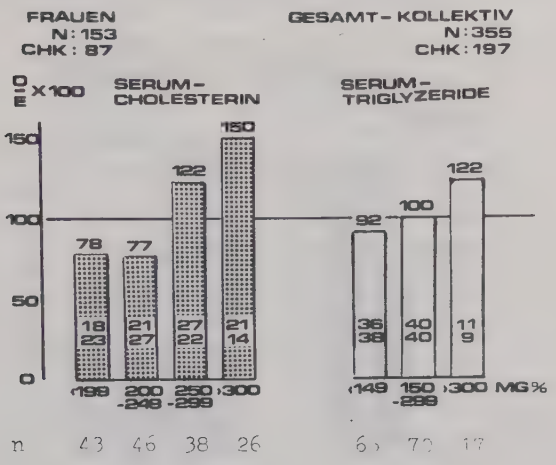


Abbildung 9: Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln bei Männern.

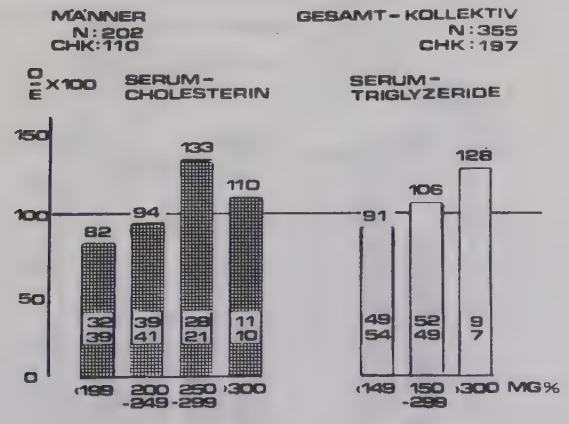


Abbildung 10: Patienten unter 60 Jahre:
Prävalenz für KHK bei Serumcholesterinspiegeln unter und über 250 mg % und bei Serumtriglyceridspiegeln unter und über 150 mg %

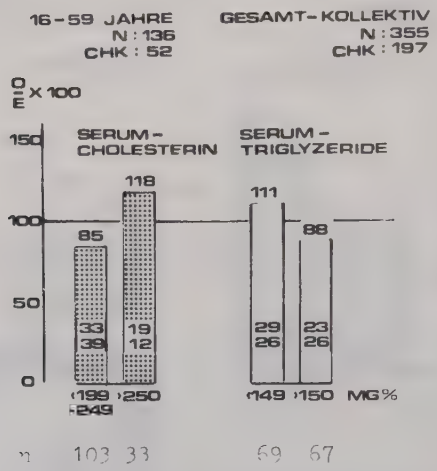


Abbildung 11: Patienten über 60 Jahre:
Prävalenz für KHK bei Serumcholesterinspiegeln unter und über 250 mg % und bei Serumtriglyceridspiegeln unter und über 150 mg %

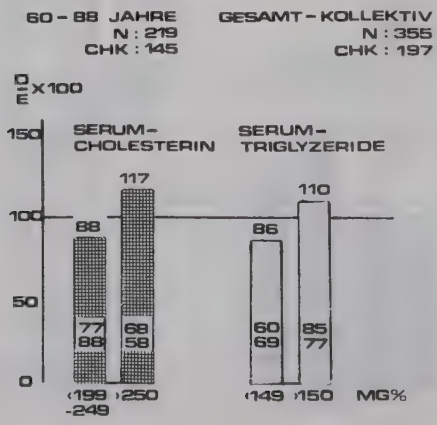


Abbildung 12: Patienten unter 60 Jahre ohne manifesten Diabetes mellitus:
Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln

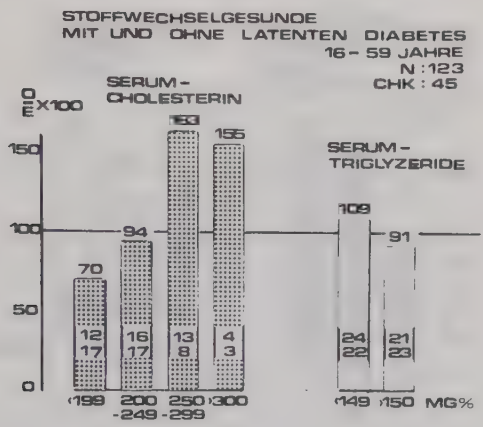


Abbildung 13: Patienten über 60 Jahre ohne manifesten Diabetes mellitus:
Prävalenz für KHK bei steigenden Serumcholesterin- und steigenden Serumtriglyceridspiegeln

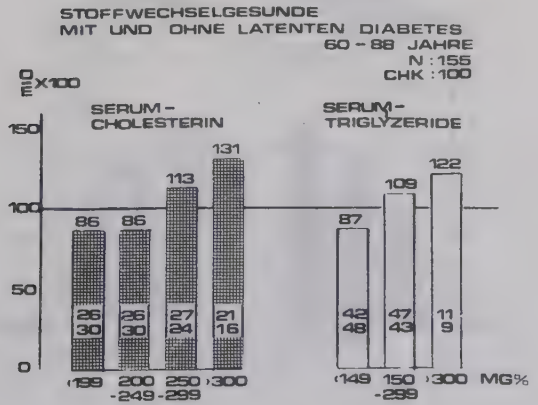


Abbildung 14: Prävalenz für KHK bei Serumcholesterin unter 250 mg % und Serumtriglycerid unter 200 mg %

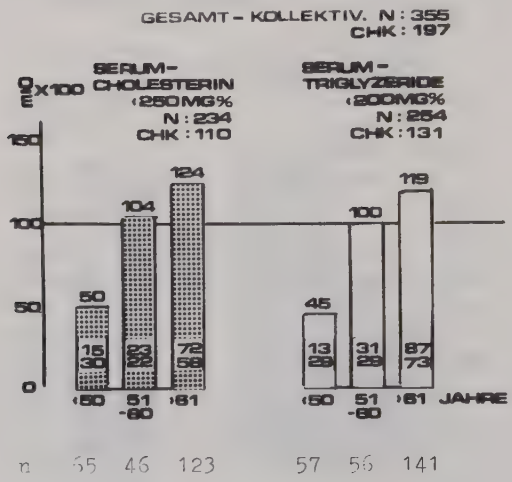


Abbildung 15: Prävalenz für KHK bei Serumcholesterin über 250 mg % und Serumtriglycerid über 200 mg %

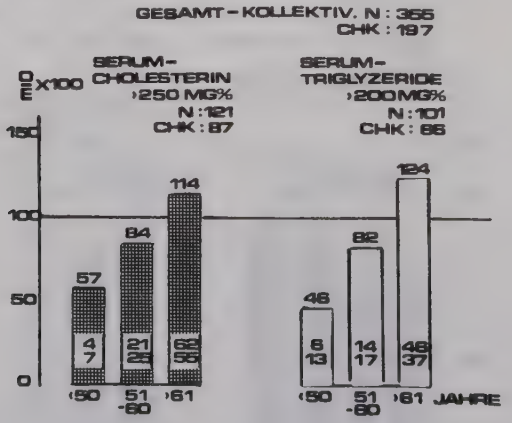
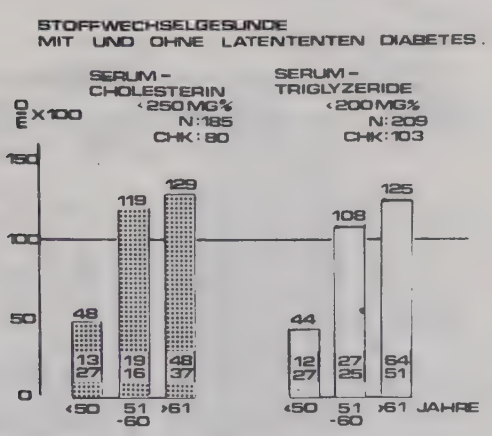
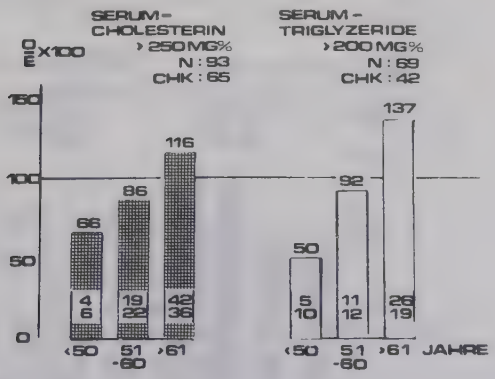


Abbildung 16: Stoffwechselgesunde mit und ohne latenten Diabetes mellitus:
Prävalenz für KHK bei
Serumcholesterin unter 250 mg % und
Serumtriglycerid unter 200 mg %



n 62 38 85 55 50 104

Abbildung 17: Stoffwechselgesunde mit und ohne latenten Diabetes mellitus:
Prävalenz für KHK bei
Serumcholesterin über 250 mg % und
Serumtriglycerid über 200 mg %



n 9 32 52 17 20 32

Abbildung 18: Stoffwechselgesunde mit und ohne latenten Diabetes mellitus:
Prävalenz für KHK nach Adjustierung bei steigenden Serumcholesterinspiegeln (Triglyceride unter 200 mg %) und steigenden Serumtriglyceridspiegeln (Cholesterin unter 250 mg %)

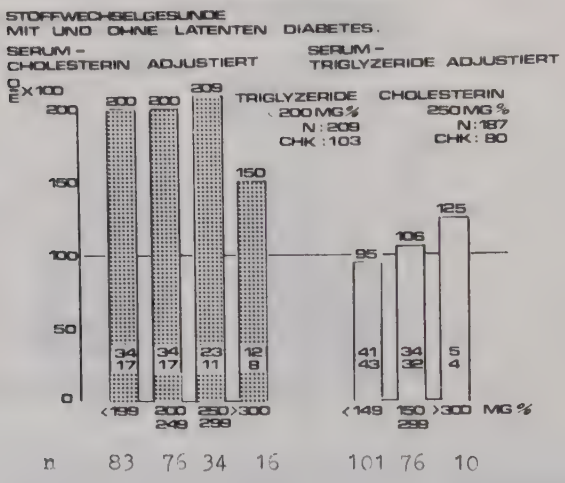


Abbildung 19: Gesamtkollektiv:
Prävalenz für KHK nach Adjustierung bei steigenden Serumcholesterinspiegeln (Triglyceride unter 200 mg %) und steigenden Serumtriglyceridspiegeln (Cholesterin unter 250 mg %)

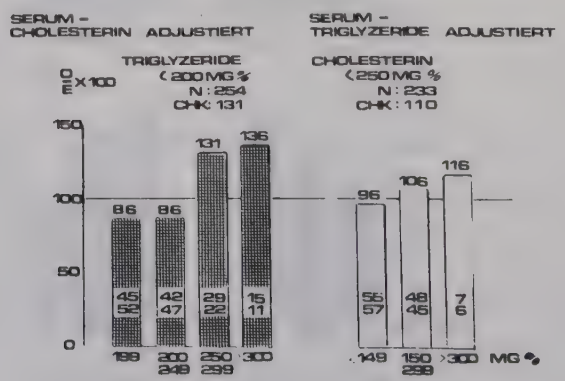


Abbildung 20: Prävalenz für KHK bei Blutdruckwerten unter 150 mm Hg, 150-180 mm Hg, über 180 mm Hg bei Serumcholesterinspiegeln unter 250 mg % und Serumtriglyceridspiegeln unter 200 mg %

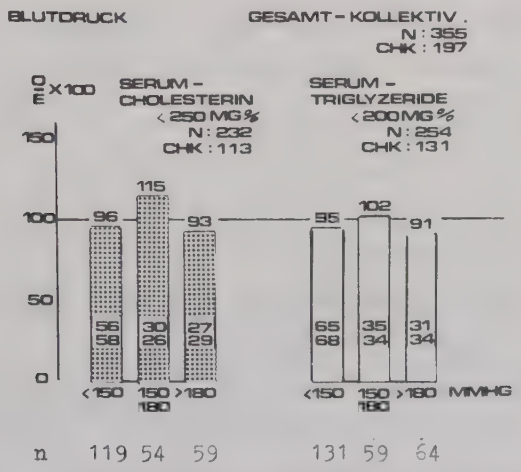
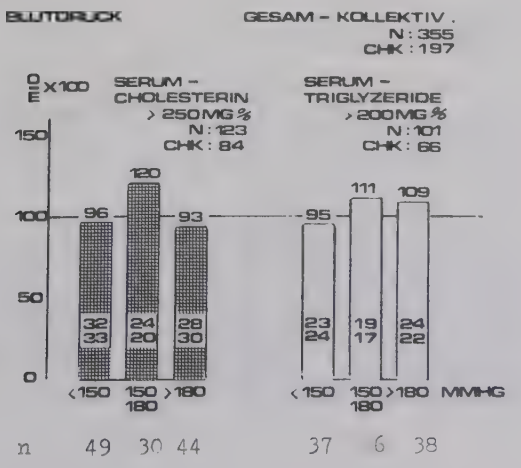


Abbildung 21: Prävalenz für KHK bei Blutdruckwerten unter 150 mm Hg, 150-180 mm Hg, über 180 mm Hg bei Serumcholesterinspiegeln über 250 mg % und Serumtriglyceridspiegeln über 200 mg %



LITERATURVERZEICHNIS

1) ALBRINK, M.J., MAN, E.B.:
Serum-Triglycerides in Coronary Artery Disease.
Archives of Internal Med. 103, 1959, 4-8

2) ALBRINK, M.J., MEIGS, J.W. and MORRIES, A.G.:
Weightgain and Serum-Triglycerides in normal men.
The New England Journal of Med. 266, 1962, 484

3) ALBRINK, M.J., MEIGS, J.W. and MAN, E.B.:
Serum lipids, Hypertension and Coronary Artery Disease.
Am. J. of Med. 31, 1961, 4

4) ANTONIS, A., BERSOHN, I.:
Serum-Triglyceride levels in South African Europeans and Bantu and in ischaemic heart disease.
The Lancet 1960, 998

5) Atherosclerosis Study Group, Epidemiology Study Group
Primary Prevention of the Atherosclerotic Diseases.
Circulation XLII 1970, A-55

6) BAGDADE, J.D., PORTE, D., BIERMAN, E.L.:
Diabetic lipemia. A form of acquired fat-induced lipemia.
New Eng. J. Med. 276, 1967, 427

7) BANG, H.O., DYERBERG, J.:
Plasmalipids and lipoproteins in Greenlandic Westwast Eskimos.
Acta med. scand. 192, 1972, 85

8) BIERENBAUM, E.L., FLEISCHMAN, A.I., GREEN, D.P. et al.:
The 5-year Experience of Modified Fat Diets on Younger Men with CHD.
Circulation XLII 1970, 943

9) BIERMAN, E.L., PORTE, D.:
Carbohydrate Intolerance and Lipemia.
Ann. Int. Med. 68, 1968, 926

10) BLISS, B.P., KIRK, C.J.C., NEWALL, R.G.:
Abnormalities in Glucose Tolerance, Lipid and Lipoprotein levels in patients with Atherosclerotic peripheral arterial Disease.
Angiology 23, 1972, 59

11) BROWN, D.F., KINCH, S.H., DOYLE, J.T.:

Serum-Triglycerides in Health and in ischaemic Heart Disease.
New Eng. J. of Med. 273, 1965, 947

12) CARLSSON, L.A.:

The Stockholm prospectiv Study I
The initial values for plasma lipids.
Acta med. scand. Suppl. 493, 1968

13) CARLSSON, L.A.:

Serumlipids in men with myocardial infarction.
Acta med. scand. 167, 1960, 399

14) Coronary Heart Disease in Adults. Unites States 1960-62.

Data from National Health Survey, Vital and Health Statistics Series Nr.10
US-Department of Health, Education and Welfare
Public Health Service Washington DC, 1969

15) COTTON, S.G., NIXON, J.M., CARPENTER, R.C., EVANS, D.W.:

Factors discriminating men with coronary heart disease from healthy controls.
Brit. Heart J. 34, 1972, 458

16) CHRISTAKIS, G., RINZLER, S.H., ARCHER, M., KRAUS, A.:

Effect of the Anti-Coronary-Club on Coronary Heart Disease.
JAMA 198, 1966, 129

17) CROWLEY, L.V.:

Serum lipid concentrations in patients with Coronary Arteriosclerosis demonstrated by Coronary Arteriography.
Clin. Chem. 17, 1971, 206

18) DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., LYELL, L.P.:

An approach to longitudinal studies in a community.
The Framingham-Study.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 107, 1963, 539

19) DEUTSCHER, S., OSTRANDER, L.D., EPSTEIN, F.H.:

Familial factors in premature Coronary Heart Disease.
A preliminary Report from the Tecumseh Community Health Study.
Am. J. of Endocrin. Vol. 91, 1970, 233

20) DYERBERG, J., BANG, H.O., NIELSON, J.A.:

Plasmalipids and Lipoproteins in patients with Myocardial infarction and in a control material.
Acta med. scand. 187, 1970, 353

21) ENGELHARDT, A., HERBERG, M., GRIES, G.:

Bericht über ein Screening Programm für Störungen des Fettstoffwechsels mit Autoanalysen.
Technicon Symposium, 1971

22) FARQUHAR, J.W.:

Glucose, Insulin and Triglyceride response to high and low carbohydrate diets in man.
J. Clin. Invest. 45, 1966, 1648

23) FRIEDMAN, G.D., KANNEL, W.B.:

An evaluation of follow-up methods in the Framingham Heart Study.
Am. J. Publ. Health 57, 1967, 1015

24) FREDRICKSON, D.S.:

Mutants, Hyperlipoproteinaemia and Coronary artery disease.
Brit. Med. J. 1971, 187-192

25) GARCIA-PALMIERI, M.R., COSTAS, R., SCHIFFMAN, J. et al.:

Interrelationship of Serum Lipids with Relative Weight, Blood Glucose and Physical Activity.
Circulation XLV, 1972, 829

26) HAYES, D., NEILL, D.W.:

Serum Cholesterol and Triglycerides in Ischaemic Heart Disease.
Clin. Sci. 26, 1964, 185

27) HIGGINS, I.T.T., HIGGINS, W.M., IOCKSHIN, M.D., CANALE, N.:

Coronary disease in mining communities in Marion County, West Virginia.
J. chron. Disease 22, 1969, 165

28) KANNEL, W.B., CASTELLI, W.P., GORDON, T., McNAMARA, P.M.:

Serum cholesterol, Lipoproteins, the risk of Coronary Heart Disease.
The Framingham Study.
Ann. of Int. Med. 74, 1971, 1

29) KANNEL, W.B., DAWBER, T.R., FRIEDMAN, G.D., GLENNON, W.E., McNAMARA, P.M.:

Riskfactors in Coronary Heart Disease.
An Evaluation of Several Serum Lipids as Predictors of Coronary Heart Disease.
The Framingham-Study
Ann. of Int. Med. 61, 1964, 888

30) KANNEL, W.B.:

Blutdruck, Blutlipide und potentielle Koronarpatienten.
Sandorama April 1972

31) KANNEL, W.B., WIDMER, L.K., DAWBER, T.R.:

Gefährdung durch coronare Herzkrankheit. Folgerungen für die Praxis aus 10 Jahren Framingham-Studie.
Schweizer Med. Wochenschrift 95, 1965, 18

32) KANNEL, W.B.:

Lipid profile and the potential coronary victim.
Am. J. Clin. Nutr. 24, 1971, 1074

33) KEYS, A., ARRAVANIS, C., BLACKBURN, H. et al.:

Probability of middle-aged men developing Coronary Heart Disease in 5 years.
Circulation XLV, 1972, 815

34) KEYS, A., TAYLOR, H.L., BLACKBURN, H. et al.:

Coronary Heart Disease among Minnesota Business and Professional Men Followed 15 years.
Circulation XXVIII, 1963, 381

35) KEYS, A., Editor:

Coronary Heart Disease in 7 Countries.
Circulation suppl. I to Vols. XLI and XLII, 1970

36) KEYS, A., ARRAVANIS, C., BLACKBURN, H.W. et al.:

Epidemiological Studies Relates to Coronary Heart Disease: Characteristics of men aged 40-59 in 7 countries.
Acta med. scand. suppl. 460, 1966

37) KEYS, A., TAYLOR, H.L., BLACKBURN, H. et al.:

Mortality and Coronary Heart Disease among men studied for 23 years.
Arch. Int. Med. Vol. 128, 1971, 2

38) KLEMENS, U.H., v. LÖWIS of MENAR, P., BREMER, A. et al.:
Hyperlipoproteinämien und Coronarerkrankungen. Häufigkeit, Typenverteilung, Abhängigkeit von Geschlecht und Alter.
Klin. Wschr. 50, 1972, 139

39) KUO, P.T., CARSON, J.C.:
Dietary fats and the diurnal Serum triglyceride levels in Man.
J. of clin. Invest. 38, 1959, 1384

40) LEVEN, P.:
Blood lipids in normals and atherosclerotics.
Acta med. scand. 189, 1971, 495

41) LEVEN, P.:
The effect of Plasma Cholesterol Lowering diet in male survivers of Myocardial Infarction.
Acta med. scand. suppl. 466

42) LEVEN, P., HAABREKKE, O.:
Blood lipids in normals.
Acta med. scand. 189, 1971, 501

43) LEVEN, P.:
The Oslo-Diet Heart Study. Eleven-Year-Report.
Circulation XLII, 1970, 935

44) LEVEN, P.:
Blood lipids in patients with Coronary Heart Disease.
Acta med. scand. 189, 1971, 505

45) LEVY, R.I., GLUECK, C.J.:
Hypertriglyceridemia, Diabetes mellitus and Coronary Vessel Disease.
Arch. Int. Med. 123, 1969, 220

46) LEVY, R.I., FREDRICKSON, D.S.:
Diagnoses and Management of Hyperlipoproteinemia.
The Am. J. of Cardiology 22, 1968, 576

47) Mortality Statistics, Cardiovascular Diseases.
Annual Statistics 1955-1964 by Sex and Age.
Epidemiological and Vital Statistics Report.
World Health Organisation 20, 1967, 539

48) National Diet Heart Study Report.
Suppl. I to Circulation XXXVII und XXXVIII

49) OBERDISSE, K., KNUSSMANN, R., TOELLER, M. et al.:
Korrelationen zwischen Glukosetoleranz und Störungen des Lipidstoffwechsels (Vorstudien zu einer epidemiologischen Untersuchung).
2. Internationales Donausymposium über Diabetes mellitus, Budapest 1971, Verlag Wiener Med. Akademie

50) OSTRANDER, L.D., NEFF, B.J., BLOCK, W.D. et al.:
Hyperglycemia and Hypertriglyceridemia among persons with Coronary Heart Disease.
Ann. of Int. Med. 67, 1967, 34-41

51) PAGE, I.H., BERETTONI, J.N., BUTKUS, A., SONES, F.M.:
Prediction of Coronary Heart Disease based on clinical suspicion, age, Totalcholesterol and Triglyceride.
Circulation XLII, 1970, 625

52) PAUL, O.:
Risks of mild hypertension: a ten-year report.
Brit Heart Journal 1971, 33 suppl., 116-121

53) RAEVEN, G.M., LERNER, R.L., STERN, M.P. et al.:
Role of Insulin in endogenous Hypertriglyceridemia.
J. Clin. Invest. 46, 1967, 1756

54) Research Committee to the Medical Research Council controlled trial of soya-bean-oil in myocardial-infarction.
Lancet II, 1968, 693

55) ROSE, A., BLACKBURN, H.:
Cardiovascular survey methods.
WHO-Monograph Series No. 56, 1968

56) SCHILLING, F.J., CHRISTAKIS, G., ORBACH, A., BECKER, W.H.:
Serum Cholesterol and Triglyceride.
An Epidemiological and Pathogenetic Interpretation.
Am. J. Clin. Nutr. 22, 1969, 133

57) SCHLIERF, G., WEINANS, G., WEINANS, T. et al.:
Häufigkeit und Typenverteilung von Hyperlipoproteinämien bei stationären Patienten einer Klinik.
DMW 97, 1972, 1371

58) SCHEIDER, I., FÜRST, G., ZÖFEL, P., KAFFARNIK, H.:
Anteil der mit Gefäßschäden korrelierbaren Veränderungen bei Patienten mit Hyperlipidämie.
(noch unveröffentlicht)

59) STAMLER, J., STAMLER, R., SHEKELLE, R.:
Regional Differences in Mortality, Prevalence and Incidence of Ischaemic Heart Disease.
Snellen, H.A., ed., Boerhaave Course on Ischaemic Heart Disease 1969, Leiden, Netherlands

60) STAMLER, J.:
Acute myocardial infarction - progress in primary prevention.
Brit. Heart Journal 1971, 33.Suppl., 145-164

61) TOOR, M., KATCHALSKY, A., AGMON, J., ALLALOUF, D.:
Serumlipids and Atherosclerosis among Yemenite Immigrants in Israel.
Lancet I, 1957, 1270

62) TYROLER, H.A., HEYDEN, S., BARTEL, A. et al.:
Blood pressure and cholesterol as coronary heart disease risk factors.
Arch. Int. Med. 128, 1971, 907-914

63) TZAGOURNIS, M., CHILES, R., RYAN, J.M., SKILLMAN, T.G.:
Interrelationships of Hyperinsulinism and Hypertriglyceridemia in young patients with Coronary Heart Disease.
Circulation 38, 1968, 1156

64) TZAGOURNIS, M., SEIDENSTICKER, J.F. HAMWI, G.J.:
Serum-Insulin, Carbohydrate and Lipid Abnormalities in Patients with Premature Coronary Heart Disease.
Ann. of Int. Med. 67, 1967, 42

65) Vital Statistics of the United States, 1967, Vol. 2, Parts A and B, Mortality, US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service.
Washington DC, 1969

66) WOOD, P.D.S., STERN, M.P., SILVERS, A., et al.:
Praevalence of Plasma Lipoprotein Abnormalities in a free-living Population of the Central Valley, California.
Circulation XLV, 1972, 114

67) WYSHAM, D.N., KOHLI, K.C., MULHOLLAND, S.:
Coronary risk factors in Northern India.
Am. Heart Journal Vol. 79, No. 2, 1970, 181-187

L e b e n s l a u f

Ich wurde als erster Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Kurt Bodien und seiner Ehefrau Charlotte geb. Wille am 19.12.1939 in Frankfurt/Main geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Sachsenhausen, Kreis Waldeck.

Nach dem Besuch des humanistischen Zweiges der Alten Landesschule in Korbach, Kreis Waldeck, begann ich mein Studium in Frankfurt/Main und setzte es in Erlangen fort, wo ich im Juli 1968 das Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistent war ich in Berlin auf der Inneren Abteilung des Franziskus-Krankenhauses, auf der Chirurgischen Abteilung des Königswarter-Krankenhauses und der Gynäkologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses tätig, auf der ich auch bis zum Juli 1971 als Assistenzarzt arbeitete. Vom November 1971 bis Mai 1972 setzte ich auf der Inneren Abteilung des Paul-Gerhardt-Stifts meine Weiterbildung fort.

Seit Mai 1973 bin ich als praktischer Arzt, gemeinschaftlich mit Vater und Bruder, in Sachsenhausen, Kreis Waldeck, niedergelassen.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198